

**PCT**  
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
 Internationales Büro  
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



<p>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <b>A61K 9/00</b></p>	<b>A2</b>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 99/66901</b></p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 29. Dezember 1999 (29.12.99)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/03922</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 8. Juni 1999 (08.06.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 28 273.7      25. Juni 1998 (25.06.98)      DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG [DE/DE]; Lohmannstrasse 2, D-56626 Andernach (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KLEIN, Robert, Peter [DE/DE]; Wickingerstrasse 3, D-56567 Neuwied (DE). MECONI, Reinhold [DE/DE]; Alemannenstrasse 42, D-56567 Neuwied (DE). MÜLLER, Walter [DE/DE]; Engerserstrasse 56, D-56564 Neuwied (DE).</p> <p>(74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter; Bussardweg 10, D-50389 Wesseling (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, CA, CN, CZ, HU, IL, IN, JP, KR, MX, NZ, PL, RU, TR, US, ZA, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p><b>Veröffentlicht</b> <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i></p>	
<p>(54) Title: TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM CONTAINING HORMONES AND CRYSTALLIZATION INHIBITORS</p> <p>(54) Bezeichnung: TRANSDERMALES THERAPEUTISCHES SYSTEM, ENTHALTEND HORMONE UND KRISTALLISATIONSINHIBITOREN</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to a transdermal therapeutic system in the form of a patch for controlled release of estradiol in combination with noresthisteron acetate, comprising a backing layer, a reservoir attached thereto and oversaturated with active substances, which is produced using polyacrylate contact-sensitive adhesives and crystallization inhibitors, in addition to a removable protective layer. The inventive system is characterized in that the crystallization inhibitor is a polymer containing an amino group.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Ein transdermales therapeutisches System in Pflasterform zur kontrollierten Abgabe von Estradiol in Kombination mit Norethisteronacetat, umfassend eine Rückschicht, ein damit verbundenes, an Wirkstoffen übersättigtes Reservoir, das unter Verwendung von Polyacrylat-Haftklebern und Kristallisationsinhibitoren hergestellt ist, und eine wiederablösbare Schutzschicht, ist dadurch gekennzeichnet, daß der Kristallisationsinhibitor ein aminogruppenhaltiges Polymer ist.</p>		

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Transdermales therapeutisches System, enthaltend Hormone  
und Kristallisationsinhibitoren

Die Erfindung betrifft ein transdermales therapeutisches System (TTS) zur kontrollierten Abgabe von Estradiol in Kombination mit Norethisteronacetat an die menschliche Haut.

Estradiol in Kombination mit Norethisteronacetat zeigt in den zur Formulierung von transdermalen therapeutischen Systemen üblicherweise verwendeten Hilfsstoffen wie Polyacrylathafklebern, Tackifiern, Weichmachern und Absorptionsverbesserern eine sehr geringe Sättigungslöslichkeit. Dadurch ist die Beladbarkeit von TTS mit gelöstem Wirkstoff stark begrenzt bzw. es treten während der Lagerung bei Übersättigung unerwünschte Kristallisationen auf. Dadurch wird der Anteil an gelösten Wirkstoffen in der Matrix reduziert, was sich negativ auf deren Freisetzung auswirkt.

Bei Kombinationspräparaten aus Estradiol und Norethisteronacetat wurden Anwendungsformen entwickelt, bei denen die Wirkstoffe in einem transdermalen therapeutischen System in räumlich getrennten Bereichen enthalten sind. Die Fertigung derartiger TTS ist jedoch sehr kostenaufwendig.

Das gemeinsame Einbringen von transdermalen therapeutischen Systemen mit Trocken-mitteln in die Primärpackung verringert die Gefahr der Rekristallisation, ist jedoch sehr aufwendig.

In DE-OS 43 36 557 ist ein wirkstoffhaltiges transdermales therapeutisches System auf Basis eines Haftklebers beschrieben, der Ester des Kolophoniums enthält. Die Herstellung erfolgt derart, daß die Komponenten bei Tempera-

turen zwischen 100 und 140 °C in der Schmelze geknetet und anschließend beschichtet werden. Diese hohen Temperaturen bei der Herstellung von Arzneiformen bergen die Gefahr, daß Abbau-produkte in einem unakzeptablen hohen Anteil gebildet werden können.

Die WO 95/30409 beschreibt ein topisches Polymer-Freisetzungssystem für die Verabreichung bestimmter Wirkstoffe mittels einer treibgasfreien Aerosolpumpe. Als Vorteil wird die Abwesenheit von Klebern herausgestellt. Als zusätzliche Komponenten werden Kristallisationsinhibitoren/Stabilisatoren und/oder Penetrationsenhancer wie substituierte Cyclodextrine, Transcutol, Harnstoff und Isoterpene verwendet, wobei die Wirkstoffkombination von Estradiol und Norethisteronacetat nicht beansprucht wird.

Aufgabe der Erfindung ist daher die Bereitstellung eines stabilen, d. h. rekristallisationsfreien Pflasters mit den Wirkstoffen Estradiol und Norethisteronacetat.

Überraschenderweise hat sich gezeigt, daß die Aufgabe durch ein transdermales therapeutisches System mit den Merkmalen des Hauptanspruches durch den Zusatz eines aminogruppenhaltigen Polymers als Kristallisationsinhibitor gelöst wird. Vorteilhaft werden als Kristallisationsinhibitoren Polymere auf Basis von Butylmethacrylat, 2-Dimethylaminoethylmethacrylat und Methylmethacrylat, vorzugsweise im molaren Verhältnis von 1 : 2 : 1, Polyaminoamide, Polyaminoimidazoline, Polyetherurethanamine, Polyamine und Polyglucosamine verwendet. Es hat sich gezeigt, daß sich die Kristallisationsinhibitoren in einem Anteil von 0,05 bis 30 Gew.-% besonders eignen.

Durch Wasserstoffbrückenbildung zwischen den basischen Gruppen des Kristallisations-inhibitors und den beweglichen Wasserstoffatomen des Estradiol-Moleküls kommt es zu einer Immobilisierung von Estradiol. Dadurch wird die Konzentration an frei beweglichem Estradiol in der Matrix reduziert und die Kristallisation verhindert.

Das haftklebende Reservoir enthält Estradiol und Norethisteronacetat in einem Gewichtsverhältnis von 1 : 2 bis 1 : 15, vorzugsweise 1 : 3 bis 1 : 7, und einer Gesamtkonzentration von bis zu 25 Gew.-%.

Das Reservoir kann einen Bestandteil aus der Gruppe der Alterungsschutzmittel, Weichmacher, Antioxidantien und Absorptionsverbesserer, enthalten, wobei der Weichmacher in einer Konzentration von 0 bis 5 Gew.-% und das Alterungsschutzmittel in einer Konzentration von 0,1 bis 2 Gew.-% eingesetzt werden.

Geeignete Alterungsschutzmittel, Weichmacher, Antioxidantien und Absorptionsverbesserer sind dem Fachmann bekannt und beispielsweise in der DE 37 43 949 beschrieben.

Um das transdermale therapeutische System auf der Haut applizieren zu können, ist es erforderlich, daß dieses haftklebende Eigenschaften aufweist. Um diese Eigenschaften bei dem erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen System einzustellen, verwendet man Polyacrylathaftkleber in Form von Lösungen in organischen Lösungsmitteln, sogenannte Lösemittel-Haftkleber.

Weiterhin sind Polyacrylat-Haftkleber in Form von wäßrigen Dispersionen verwendbar.

Darüberhinaus sind auch Schmelzhaftkleber geeignet. Diese sind lösemittel- oder dispersionsmittelfrei und werden aus der Schmelze appliziert.

Weiterhin sind auch UV-vernetzbare Acrylathaftkleber geeignet. Diese sind lösemittelfrei und werden mit den üblichen Beschichtungsverfahren appliziert. Anschließend erfolgt durch Bestrahlung mit UV-Licht eine Vernetzung der Polymerketten. Dies ist erforderlich, um dem Haftkleber eine ausreichende Kohäsion zu geben.

Das Reservoir des transdermalen therapeutischen Systems kann aus mehreren Schichten bestehen, die gleiche oder unterschiedliche Wirkstoffkonzentrationen aufweisen können.

Die Schichtdicke des Reservoirs beträgt 0,02 mm bis 0,500 mm, vorzugsweise jedoch 0,030 mm bis 0,200 mm.

Das Reservoir kann mit einer zusätzlichen haftklebenden Schicht bzw. einem haftklebenden Rand versehen sein. Das wird dann erforderlich, wenn das Reservoir selbst nur unzureichende haftklebende Eigenschaften aufweist.

Das transdermale therapeutische System gemäß vorliegender Erfindung ist für therapeutische Zwecke in der Humanmedizin bestimmt.

Im folgenden wird die Erfindung anhand von Beispielen weiter erläutert.

#### Beispiel 1

155,08 g Durotak 387-2287 (Firma National Starch)  
(Polyacrylathaftkleber),  
4,81 g Eudragit E 100 (Firma Röhm) (Polyacrlat)

werden unter Rühren homogenisiert und mit der Aufschlammung aus

2,17 g Eutanol G (Firma Caesar und Loretz)  
(langkettiger Fettalkohol)  
0,03 g Aluminiumacetylacetonat (Firma Merck-Schuchardt),  
1,29 g Estradiol-Hemihydrat,  
8,33 g Norethisteronacetat

in dem Lösemittelgemisch aus

27,98 g Ethylacetat und  
27,97 g Ethanol

Die so erhaltene Kleberlösung wird auf eine wiederablösbare Schutzschicht Hostaphan RN 100, beidseitig silikonisiert, beschichtet, so daß nach dem Trocknen eine wirkstoffhaltige Matrix mit einem Flächengewicht von 96,3 g/m<sup>2</sup> resultiert. Auf die so erhaltene Matrix wird eine für die Wirkstoffe undurchlässige Rückschicht (0,015 mm dicke Polyesterfolie) aufkaschiert. Anschließend werden 40 cm<sup>2</sup> große transdermale therapeutische Systeme ausgestanzt.



Beispiele 2 - 7 und Vergleich:

Die Herstellung erfolgt, wie unter Beispiel 1 beschrieben, jedoch mit den in Tabelle 1 angegebenen Rohstoffen und Mengen.

Tabelle 1: Zusammensetzung [g]

Beispiel	Ver- gleich	2	3	4	5	6	7
Durotak 387-2287	424,31	132,8 4	162,2 5	171,5 0	171, 50	162, 25	171, 50
Estradiol-Hemihydrat	3,37	1,34	1,34	1,34	1,34	1,34	1,34
Norethindronacetat	21,60	8,65	8,65	8,65	8,65	8,65	8,65
Eutanol G	5,59	2,25	2,25	2,25	2,25	2,25	2,25
Al-Acetylacetonat	1,36	0,054	0,054	0,054	0,05 4	0,05 4	0,05 4
Ethylacetat		36,48	29,28	27,11	27,1 1	29,2 8	27,1 1
Ethanol		36,48	29,28	27,11	27,1 1	29,2 8	27,1 1
Methylethylketon	134,79	--	--	--	--	--	--
Euredur 145	--	20,0	--	--	--	--	--
Euredur 125	--	--	5,0	--	--	--	--
Euredur 250	--	--	--	0,5	--	--	--
Euredur 43	--	--	--	--	0,5	--	--
Euredur 27	--	--	--	--	--	5,0	--
Euredur 10	--	--	--	--	--	--	0,5

Die Prüfung auf Rekristallisationserscheinungen wurde mikroskopisch bei 40-facher Vergrößerung im Durchlicht durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Rekristallisationserscheinungen

Beispiel 1	Kristalle pro 40 cm <sup>2</sup> nach einer Lagerung von 3 Monaten bei 40 °C
Vergleich	154
1	0
2	0
3	0
4	0
5	0
6	0
7	0

Wie die Tabelle 2 zeigt, erhält man durch den Zusatz von Kristallisationsinhibitoren transdermale therapeutische Systeme, die kristallisationsfrei sind, im Gegensatz zu dem Vergleichsbeispiel (ohne Kristallisationsinhibitor), bei dem es innerhalb eines Zeitraumes von 3 Monaten zu erheblicher Kristallisation kommt.

## A N S P R Ü C H E

1. Transdermales therapeutisches System in Pflasterform zur kontrollierten Abgabe von Estradiol in Kombination mit Norethisteronacetat, umfassend eine Rückschicht, ein damit verbundenes, an Wirkstoffen übersättigtes Reservoir, das unter Verwendung von Polyacrylat-Haftklebern und Kristallisationsinhibitoren hergestellt ist, und eine wiederablösbare Schutzschicht, dadurch gekennzeichnet, daß der Kristallisationsinhibitor ein aminogruppenhaltiges Polymer ist.
2. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Kristallisationsinhibitor ausgewählt ist aus Polymeren auf Basis von Butylmethacrylat, 2-Dimethylaminoethylmethacrylat und Methylmethacrylat, insbesondere im molaren Verhältnis von 1 : 2 : 1, Polyaminoamiden, Polyaminoimidazolinen, Polyetherurethanaminen, Polyaminen und Polyglucosaminen.
3. Transdermales therapeutisches System nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Reservoir einen oder mehrere Kristallisationsinhibitoren in einem Anteil von 0,05 - 30 Gew.% enthält.
4. Transdermales therapeutisches System nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 - 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Reservoir Estradiol und Norethisteronacetat in einem Gewichtsverhältnis von 1 : 2 bis 1 : 15, vorzugsweise 1 : 3 bis 1 : 7, und einer Gesamtkonzentration von bis zu 25 Gew.% enthält.

5. Transdermales therapeutisches System nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 - 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Reservoir einen Bestandteil aus der Gruppe der Alterungsschutzmittel, Weichmacher, Antioxydantien und Absorptionsverbesserer enthält, wobei der Weichmacher in einer Konzentration von 0 - 5 Gew.% und das Alterungsschutzmittel in einer Konzentration von 0,1 - 2 Gew.% eingesetzt werden.

6. Transdermales therapeutisches System nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 - 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Haftkleber ein Lösemittelhaftkleber, Dispersionshaftkleber, Schmelzhaftkleber oder mit UF-Strahlen vernetzbarer Kleber ist.

7. Transdermales therapeutisches System nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 - 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Reservoir aus mehreren Schichten besteht.

8. Transdermales therapeutisches System nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 - 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Reservoir eine Schichtdicke von 0,02 mm - 0,500 mm, vorzugsweise von 0,030 - 0,200 mm aufweist.

9. Transdermales therapeutisches System nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 - 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Reservoir mit einer zusätzlichen haftklebenden Schicht bzw. einem haftklebenden Rand versehen ist.

10. Verwendung des transdermalen therapeutischen System entsprechend einem oder mehreren der Ansprüche 1 - 9 für therapeutische Zwecke in der Humanmedizin.

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/03922

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPC6. A61K9/70, A61K31/57, A61K31/565, A61K47/18, A61L15/22,  
A61L15/44, A61L15/58

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

A61K, A61L

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 95/09618 A (ROTTA RESEARCH LABORATORIUM S.P.A.) 13. April 1995 (13.04.95), Seite 2, Abschnitt 2, Seite 4, Zeile 5, Seite 5, Abschnitt 4, Zusammenfassung.	1-6, 9
Y	WO 95/22322 A (SCHERING AG) 24. August 1995 (24.08.95) Zusammenfassung, Seite 3, Zeilen 14-20, Seite 6, Zeilen 5-11, 26-31, 37, 38, Seite 7, Zeilen 1-9, Seite 8, Zeile 19.	1,2,4- 9
Y	EP 0421454 A (LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH & CO. KG) 10. April 1991 (10.04.91), Zusammenfassung, Seite 2, Zeile 51, Seite 3, Zeilen 3-20, Seite 4, Zeilen 7-8, Anspruch 9.	1,3,4, 6,8-10
Y	EP 0531938 A (NITTO DENKO CORPORATION) 17. März 1993 (17.03.93) Seite 2, Zeilen 3-6, Seite 4, Zeilen 24-45, Seite 6, Zeilen 19, 27-28, Anspruch 6.	1-5, 10

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☐ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" Erstes Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&amp;" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

05. Oktober 1999 (05.10.99)

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

27. Dezember 1999 (27.12.99)

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl.  
Fax (+31-70) 340-3016

Telefaxnr.

Bevollmächtigter Bediensteter

KRENN e.h.

Telefonnr.

## ANHANG

## ANNEX

## ANNEXE

zum internationalen Recherchen-  
bericht über die internationale  
Patentanmeldung Nr.

to the International Search  
Report to the International Patent  
Application No.

au rapport de recherche inter-  
national relatif à la demande de brevet  
international n°

PCT/EP 99/03922 SAE 239189

In diesem Anhang sind die Mitglieder  
der Patentfamilien der im obenge-  
nannten internationalen Recherchenbericht  
angeführten Patentedokumente angegeben.  
Diese Angaben dienen nur zur Unter-  
richtung und erfolgen ohne Gewähr.

This Annex lists the patent family  
members relating to the patent documents  
cited in the above-mentioned inter-  
national search report. The Office is  
in no way liable for these particulars  
which are given merely for the purpose  
of information.

La présente annexe indique les  
membres de la famille de brevets  
relatifs aux documents de brevets cités  
dans le rapport de recherche inter-  
national visée ci-dessus. Les renseigne-  
ments fournis sont donnés à titre indica-  
tif et n'engagent pas la responsabilité  
de l'Office.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument Patent document cited in search report Document de brevet cité dans le rapport de recherche	Datum der Veröffentlichung Publication date Date de publication	Mitglied(er) der Patentfamilie Patent family member(s) Membre(s) de la famille de brevets	Datum der Veröffentlichung Publication date Date de publication
WD A1 9509618	13-04-1995	AT E 175346 AU A1 77844/94 AU B2 680050 CA AA 2172738 DE A1 4333595 DE C0 59407605 EP A1 721334 EP B1 721334 ES T3 2130446 FI A 961435 FI A0 961435 GR T3 3029392 JP T2 9503217 US A 5711962	15-01-1999 01-05-1995 17-07-1997 13-04-1995 06-04-1995 18-02-1999 17-07-1996 07-01-1999 01-07-1999 29-03-1996 29-03-1996 28-05-1999 21-03-1997 27-01-1998
WD A1 9522322	24-08-1995	AU A1 17066/95 AU A1 96967/98 CA AA 2183543 DE A1 4405898 EP A1 744944 HU A0 9602283 HU A2 74876 JP T2 9508912 NO A 963447 NZ A 279820 US A 5904931	04-09-1995 11-02-1998 24-08-1995 24-08-1995 04-12-1996 28-10-1996 28-02-1997 09-09-1997 19-08-1996 26-08-1998 18-05-1999
EP A2 421454	10-04-1991	AT E 126069 AU A1 63128/90 AU B2 637637 CA AA 2027053 CA C 2027053 CS A2 9004859 CZ B6 282363 DE A1 3933460 DE C2 3933460 DE C0 59009495 EP A3 421454 EP B1 421454 ES T3 2078929 FI A0 904888 FI B1 100380 GR T3 3017851 HR A1 930676 HU A0 906356 HU A2 56290 HU B 206831 IE B 72141 IL A0 95776 IL A1 95776 JP A2 3204811 JP B2 2766864 KR B1 9604300 NO A0 904338 NO A 904338 NO B1 303321 NZ A 235581 PL A1 287300 PL B1 165270 PT A 95505 SI A 9011847 SK B6 279514 US A 5393529 ZA A 9007969	15-08-1995 11-04-1991 03-06-1993 07-04-1991 28-04-1998 15-10-1991 16-07-1997 18-04-1991 26-03-1992 14-09-1995 12-06-1991 09-08-1995 01-01-1996 04-10-1990 28-11-1997 31-01-1996 31-10-1994 29-04-1991 28-08-1991 28-01-1993 26-03-1997 30-06-1991 07-10-1994 06-09-1991 18-06-1998 30-03-1996 05-10-1990 08-04-1991 29-06-1998 26-03-1993 12-08-1991 30-12-1994 14-08-1991 30-06-1998 02-12-1998 28-02-1995 28-08-1991
EP A1 531938	17-03-1993	CA AA 2077369 DE C0 69216963 DE T2 69216963 EP B1 531938 ES T3 2097845 JP A2 5139960 JP A2 5065460 JP A2 6023039 JP A2 5065234 JP A2 5065223	10-03-1993 06-03-1997 15-05-1997 22-01-1997 16-04-1997 08-06-1993 19-03-1993 01-02-1994 19-03-1993 19-03-1993

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :</b> <b>A61K 9/70, 31/57, 31/565, 47/18,</b> <b>A61L 15/22, 15/44, 15/58</b>	<b>A3</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/66901</b>  <b>(43) Internationales</b> <b>Veröffentlichungsdatum:</b> 29. Dezember 1999 (29.12.99)
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP99/03922  <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 8. Juni 1999 (08.06.99)  <b>(30) Prioritätsdaten:</b> 198 28 273.7      25. Juni 1998 (25.06.98)      DE  <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG [DE/DE]; Lohmannstrasse 2, D-56626 Andemach (DE).  <b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> KLEIN, Robert, Peter [DE/DE]; Wickingenstrasse 3, D-56567 Neuwied (DE). MECONI, Reinhold [DE/DE]; Alemannenstrasse 42, D-56567 Neuwied (DE). MÜLLER, Walter [DE/DE]; Engenserstrasse 56, D-56564 Neuwied (DE).  <b>(74) Anwalt:</b> FLACCUS, Rolf-Dieter; Bussardweg 10, D-50389 Wesseling (DE).	<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AU, BR, CA, CN, CZ, HU, IL, IN, JP, KR, MX, NZ, PL, RU, TR, US, ZA, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>  <b>(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchen-</b> <b>berichts:</b> 23. März 2000 (23.03.00)	
<b>(54) Title:</b> TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM CONTAINING HORMONES AND CRYSTALLIZATION INHIBITORS  <b>(54) Bezeichnung:</b> TRANSDERMALES THERAPEUTISCHES SYSTEM, ENTHALTEND HORMONE UND KRISTALLISATIONSIN- HIBITOREN  <b>(57) Abstract</b>  The invention relates to a transdermal therapeutic system in the form of a patch for controlled release of estradiol in combination with norethisteron acetate, comprising a backing layer, a reservoir attached thereto and oversaturated with active substances, which is produced using polyacrylate contact-sensitive adhesives and crystallization inhibitors, in addition to a removable protective layer. The inventive system is characterized in that the crystallization inhibitor is a polymer containing an amino group.  <b>(57) Zusammenfassung</b>  Ein transdermales therapeutisches System in Pflasterform zur kontrollierten Abgabe von Estradiol in Kombination mit Norethis- teronacetat, umfassend eine Rückschicht, ein damit verbundenes, an Wirkstoffen übersättigtes Reservoir, das unter Verwendung von Poly- acrylat-Haftklebern und Kristallisationsinhibitoren hergestellt ist, und eine wiederablösbare Schutzschicht, ist dadurch gekennzeichnet, daß der Kristallisationsinhibitor ein aminogruppenhaltiges Polymer ist.		

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Sénégal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidtschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/EP 99/03922

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K9/70, A61K31/57, A61K31/565, A61K47/18, A61L15/22,  
A61L15/44, A61L15/58

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC 6.

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K, A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 95/09618 A (ROTTA RESEARCH LABORATORIUM S.P.A.) 13 April 1995, page 2, paragraph 2, page 4, line 5, page 5, paragraph 4, abstract.	1-6, 9
Y	WO 95/22322 A (SCHERING AG) 24 August 1995, abstract, page 3, lines 14- 20, page 6, lines 5-11, 26-31, 37, 38, page 7, lines 1-9, page 8, line 19.	1, 2, 4-9
Y	EP 0421454 A (LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH & CO. KG) 10 April 1991, abstract, page 2, line 51, page 3, lines 3-20, page 4,	1, 3, 4, 6, 8-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

05 October 1999 (05.10.99)

Date of mailing of the international search report

27 December 1999 (27.12.99)

Name and mailing address of the ISA/

EUROPEAN PATENT OFFICE

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 99/03922

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category <sup>a</sup>	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	lines 7-8, claim 9. -- EP 0531938 A (NITTO DENKO CORPORATION) 17 March 1993, page 2, lines 3-6, page 4, lines 24-45, page 6, lines 19,27-28, claim 6. ----	1-5,10